

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 5127/00/WO-Koe	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 98/05242	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 18/08/1998	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 19/08/1997
Anmelder BOEHRINGER MANNHEIM GMBH et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. ☐ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nichtrecherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).
2. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).
3. ☒ In der internationalen Anmeldung ist **ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt.
 - ☐ das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
 - ☒ das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde.
 - ☐ dem jedoch keine Erklärung beigelegt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.
 - ☐ das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**
 - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 - ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:
5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**
 - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 - ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:

Abb. Nr. 1

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
☒ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C12N15/52 C12P19/32 C12P19/18

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff: (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C12P C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>STURLA L ET AL: "Expression, purification and characterization of GDP -D- mannose 4.6- dehydratase from Escherichia coli." FEBS LETTERS, (1997 JUL 21) 412 (1) 126-30. JOURNAL CODE: EUH. ISSN: 0014-5793.. XP002087189 Netherlands</p> <p>siehe Seite 126, linke Spalte, Absatz 1 - rechte Spalte, Absatz 4</p> <p>siehe Seite 127, rechte Spalte, letzter Absatz - Seite 130, linke Spalte, letzter Absatz</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-6

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie**Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen**

- A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausleistung oder andere Maßnahmen bezieht
- P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- ✓ Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- & Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Februar 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18/02/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Montero Lopez, B

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>BONIN C P ET AL: "The MUR1 gene of Arabidopsis thaliana encodes an isoform of GDP -D- mannose -4,6- dehydratase, catalyzing the first step in the de novo synthesis of GDP-L-fucose."</p> <p>PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, (1997 MAR 4) 94 (5) 2085-90. JOURNAL CODE: PV3. ISSN: 0027-8424., XP002087190</p> <p>United States siehe Zusammenfassung siehe Seite 2087, rechte Spalte, Absatz 2 - Seite 2088, linke Spalte, Absatz 1; Abbildung 1 siehe Seite 2088, rechte Spalte, Absatz 5 - Seite 2040, rechte Spalte, Absatz 1</p> <p>---</p>	1-6
X	<p>EP 0 395 217 A (THE BIOMEMBRANE INSTITUTE) 31. Oktober 1990 siehe Seite 4, Zeile 10 - Zeile 34; Tabellen I,II</p> <p>---</p>	11-13
A	<p>SULIE CHANG ET AL.: "An Epimerase-Reductase in L-Fucose synthesis"</p> <p>JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 263, Nr. 4, 5. Februar 1988, Seiten 1693-1697, XP002087191</p> <p>MD US in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-10
A	<p>STROEHER U H ET AL: "A putative pathway for perosamine biosynthesis is the first function encoded within the rfb region of Vibrio cholerae 01"</p> <p>GENE, Bd. 166, Nr. 1, 1. Januar 1995, Seite 33-42 XP004043107 siehe das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-13
A	<p>GORDON STEVENSON ET AL.: "Organization of the Escherichia coli K-12 gene cluster responsible for production of the extracellular polysaccharide colanic acid"</p> <p>JOURNAL OF BACTERIOLOGY, Bd. 178, Nr. 16, August 1996, Seiten 4885-4893, XP002087864 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung: Abbildungen 2-4 siehe Seite 4888, rechte Spalte, Absatz 2 - Seite 4889, rechte Spalte, Absatz 2</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-13

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P.X	<p>US 5 728 568 A (FRANCIS SULLIVAN ET AL.) 17. März 1998 siehe Spalte 1. Zeile 23 - Zeile 54 siehe Spalte 3. Zeile 16 - Zeile 49 siehe Spalte 3. Zeile 62 - Spalte 4. Zeile 47; Beispiel 2</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-3,6, 11,13
P.X	<p>SULLIVAN F X ET AL: "Molecular cloning of human GDP - mannose 4,6- dehydratase and reconstitution of GDP-fucose biosynthesis in vitro." JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. (1998 APR 3) 273 (14) 8193-202. JOURNAL CODE: HIV. ISSN: 0021-9258.. XP002087192 United States siehe Zusammenfassung siehe Seite 8194, linke Spalte, Absatz 2 siehe Seite 8195, linke Spalte, letzter Absatz - rechte Spalte, Absatz 3 siehe Seite 8199, linke Spalte, Absatz 1 - Absatz 3 siehe Seite 8200, linke Spalte, Absatz 2 - Seite 8201, rechte Spalte, Absatz 2</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-6
E	<p>EP 0 870 841 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) 14. Oktober 1998 siehe Seite 5, Zeile 24 - Zeile 39 siehe Seite 9, Zeile 18 - Zeile 45; Tabelle 2 siehe Seite 12, Zeile 2 - Zeile 4 siehe Seite 15, Zeile 24 - Seite 16, Zeile 33 siehe Seite 18, Zeile 16 - Zeile 29; Beispiele 13-16</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-3,5-7, 11-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/05242

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 395217	A	31-10-1990	CA	2015675 A	28-10-1990
			JP	4179493 A	26-06-1992
			US	5421733 A	06-06-1995

US 5728568	A	17-03-1998	NONE		

EP 870841	A	14-10-1998	AU	4220397 A	14-04-1998
			CA	2237849 A	26-03-1998
			WO	9812343 A	26-03-1998

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ROCHE DIAGNOSTICS GMBH
Patentabteilung
D-68298 Mannheim
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 17 August 1999 (17.08.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 5127/00/WO-Koe	
International application No. PCT/EP98/05242	International filing date (day/month/year) 18 August 1998 (18.08.98)

1. The following indications appeared on record concerning: <input checked="" type="checkbox"/> the applicant <input checked="" type="checkbox"/> the inventor <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: <input checked="" type="checkbox"/> the person <input checked="" type="checkbox"/> the name <input checked="" type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input checked="" type="checkbox"/> the residence		
Name and Address TISCHER, Wilhelm Finkenweg 5 D-82380 Peissenberg Germany	State of Nationality	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: Please note additional applicant and inventor for US only.		
4. A copy of this notification has been sent to: <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Searching Authority <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority <input type="checkbox"/> other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Céline Faust Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	---

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ROCHE DIAGNOSTICS GMBH
Patentabteilung
D-68298 Mannheim
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 17 August 1999 (17.08.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 5127/00/WO-Koe	
International application No. PCT/EP98/05242	International filing date (day/month/year) 18 August 1998 (18.08.98)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☒ the residence

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

TISCHER, Wilhelm
Finkenweg 5
D-82380 Peissenberg
Germany

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

Please note additional applicant and inventor for US only.

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Céline Faust

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

K	Roche Diagnostics GmbH						
	BEREICH PATENTE						
Si	Eing. 01. März 1999						
Kn	En.						
P	Kö	Ts	S	Sz	Im	Jb	Wb

 ROCHE DIAGNOSTICS GMBH
 Patentabteilung
 D-68298 Mannheim
 ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 04 February 1999 (04.02.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 5127/00/WO-Koe	
International application No. PCT/EP98/05242	International filing date (day/month/year) 18 August 1998 (18.08.98)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☐ the inventor
 ☐ the agent
 ☒ the common representative

Name and Address BOEHRINGER MANNHEIM GMBH Patentabteilung D-68298 Mannheim Germany	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. 0621 759 3277	
	Facsimile No. 0621 759 4457	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☒ the name
 ☐ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address ROCHE DIAGNOSTICS GMBH Patentabteilung D-68298 Mannheim Germany	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Beate Giffo-Schmitt
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 26 February 1999 (26.02.99)	
International application No. PCT/EP98/05242	Applicant's or agent's file reference 5127/00/WO-Koe
International filing date (day/month/year) 18 August 1998 (18.08.98)	Priority date (day/month/year) 19 August 1997 (19.08.97)
Applicant PIEPERSBERG, Wolfgang et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

01 December 1998 (01.12.98)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer R. E. Stoffel Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	--

B

Translation
09/485 896

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 5127/00/WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP98/05242	International filing date (<i>day month year</i>) 18 August 1998 (18.08.1998)	Priority date (<i>day month year</i>) 19 August 1997 (19.08.1997)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N15/52		
Applicant ROCHE DIAGNOSTICS GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.	
<input checked="" type="checkbox"/>	This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of <u>2</u> sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input checked="" type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input checked="" type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 01 December 1998 (01.12.1998)	Date of completion of this report 22 November 1999 (22.11.1999)
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer Telephone No. 49-89-2399-0

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/05242

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments)

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description. pages 1-24 . as originally filed.
pages _____ . filed with the demand.
pages _____ . filed with the letter of _____ .
pages _____ . filed with the letter of _____ .
- ☒ the claims. Nos. _____ . as originally filed.
Nos. _____ . as amended under Article 19.
Nos. _____ . filed with the demand.
Nos. 1-13 . filed with the letter of 15 October 1999 (15.10.1999) .
Nos. _____ . filed with the letter of _____ .
- ☒ the drawings. sheets/fig 1/9-9/9 . as originally filed.
sheets/fig _____ . filed with the demand.
sheets/fig _____ . filed with the letter of _____ .
sheets/fig _____ . filed with the letter of _____ .

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description. pages _____
- ☐ the claims. Nos. _____
- ☐ the drawings. sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 98/05242

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-10	YES
	Claims	11-13	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The subject matter of Claims 1-10 appears to be novel and inventive because the available prior art neither describes nor suggests a process for preparing GDP-D-mannose in a single step.

Claims 10-13 differ from the process described in EP-A-0 395 217 (D1) essentially in that the process is carried out in a host cell. However, this distinguishing feature can only be considered an obvious alternative that is not apt to substantiate the presence of an inventive step with respect to D1. Consequently, no inventive step can be acknowledged in the subject matter of these claims (PCT Article 33(3)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 98/05242

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

No basis can be found in the original application for the organism "*Vibrio cholerae*" defined in Claim 11.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 98/05242

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claim 11 is ambiguous: on the one hand, the process is supposed to be carried out *in vitro*, and on the other hand it takes place in a host cell (PCT Article 6).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 26 NOV 1999

IPD PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 5127/00/WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05242	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 18/08/1998	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 19/08/1997
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/52		
Anmelder ROCHE DIAGNOSTICS GMBH		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 01/12/1998	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 22.11.99
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter SCHEFFZYK, I Tel. Nr. +49 89 2399 8602 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05242

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-24 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-13 eingegangen am 16/10/1999 mit Schreiben vom 15/10/1999

Zeichnungen, Blätter:

1/9-9/9 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-13
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-10
	Nein: Ansprüche	11-13
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-13
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

SEKTION V-----

Der Gegenstand der Ansprüche 1-10 scheint neu und erfinderisch zu sein, denn die Herstellung von GDP-D-Mannose in einem einstufigen Verfahren wird in dem zur Verfügung stehenden Stand der Technik weder beschrieben noch nahegelegt.

Ansprüche 10-13 unterscheiden sich von dem in EP-A-0 395 217 (1) beschriebenen Verfahren im wesentlichen dadurch, dass das Verfahren in einer Wirtszelle durchgeführt wird. Dieses Unterscheidungsmerkmal kann jedoch lediglich als naheliegende Alternative betrachtet werden, die nicht geeignet ist das Vorliegen eines erfinderischen Schrittes gegenüber (1) zu begründen. Demnach kann für den Gegenstand dieser Ansprüche keine erfinderische Tätigkeit anerkannt werden (Art. 33(3) PCT).

SEKTION VII-----

Für den in Anspruch 11 definierten Organismus "Vibrio cholerae" ist in der ursprünglichen Anmeldung keine Basis zu finden (Art. 34(2)(b) PCT).

SEKTION VIII-----

Anspruch 11 ist zweideutig: einerseits soll das Verfahren in vitro ausgeführt werden, andererseits findet es in einer Wirtszelle statt (Art. 6 PCT).

Patentansprüche

1. Verfahren zur enzymatischen Herstellung einer Guanosindiphosphat (GDP)-6-Desoxyhexose, dadurch gekennzeichnet, daß GDP-D-Mannose oder eine diesbezügliche Vorstufe in Gegenwart eines oder mehrere Enzyme(s), welche(s) GDP-D-Mannose-4,6-dehydratase (Gmd, RfbD)- Aktivität und GDP-4-Keto-6-desoxy-D-mannose-3,5-epimerase-4-Reduktase- (WcaG) oder GDP-4-Keto-6-desoxy-D-mannose-4-Aminotransferase (RfbE) - Aktivität aufweisen, inkubiert und das gewünschte Produkt isoliert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß GDP-4-Keto-6-desoxy-D-mannose, GDP-L-Fucose oder GDP-D-Perosamin aus GDP-D-Mannose hergestellt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die für die enzymatische Synthese erforderlichen Enzyme durch Klonierung der für diese Enzyme kodierenden Gene bzw. kodierenden DNA-Fragmente, Insertion in einen oder mehrere Vektor(en) und Transformation in eine bakterielle oder ein pilzliche Wirtszelle erhältlich sind.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Gene bzw. entsprechende DNA-Bereiche zunächst amplifiziert werden.
5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Genen bzw. DNA-Fragmenten um manB, manC, gmd, rfbD, rfbE und/oder wcaG handelt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Wirtszelle um E.coli, Bacillus subtilis, Corynebacterium sp., Staphylococcus carnosus, Streptomyces lividans, Saccharomyces cerevisiae, Schizosaccaramyces pombe, Hansenula polymorpha, Pichia stipidis handelt.

GEANDE 103 4 10

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Mannose-6-phosphat und GTP in Gegenwart von Phosphomannomutase (ManB) und GDP-D-Mannose-Synthase (ManC) inkubiert und GDP-D-Mannose bzw. ein diesbezügliches Folgeprodukt isoliert wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren als Batch-Verfahren durchgeführt wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren in einem Enzym-Membran-Reaktor kontinuierlich durchgeführt wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-7 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß eine die Substrate bzw. sonstige Ausgangsstoffe enthaltene Pufferlösung über ein festes Trägermaterial, an welchem die Enzyme immobilisiert sind, kontinuierlich perkoliert wird.
11. Verfahren zur in vivo- oder in vitro-Herstellung von Fucose bzw. Perosamin haltigen Oligo- oder Polysacchariden, dadurch gekennzeichnet, daß eine gemäß der Ansprüche 1 bis 10 erhältliche GDP-aktivierte Hexose mittels eines mikrobiellen Proteins, welches Fucosyltransferase- oder Perosamintransferase-Aktivität aufweist, in einer Wirtszelle auf ein Glykosid-, Oligo- bzw. Polysaccharid übertragen wird.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Transferase-Aktivität aufweisende Protein aus *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli* oder *Vibrio cholerae* 01 stammt.
13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Wirtszelle um *Escherichia coli*, *Streptomyces* sp. oder *Saccharomyces cerevisiae* handelt.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LTS 4/97 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 98/05224	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 18/08/1998	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 04/09/1997
Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nichtrecherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
2. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).
3. ☐ In der internationalen Anmeldung ist ein **Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt.

☐ das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
☐ das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde.

☐ dem jedoch keine Erklärung beigelegt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.

☐ das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.
5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:

Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05224

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 A61K31/46 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ²	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 180 377 A (DOW CORNING) 7. Mai 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1,3-8
A	US 3 903 880 A (HIGUCHI TAKERU ET AL) 9. September 1975 siehe das ganze Dokument ---	1,2
A	US 4 832 953 A (CAMPBELL PATRICIA S ET AL) 23. Mai 1989 in der Anmeldung erwähnt ---	
A	US 3 797 494 A (ZAFFARONI A) 19. März 1974 in der Anmeldung erwähnt ---	
A	DE 44 38 989 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 21. März 1996 in der Anmeldung erwähnt ---	
-/--		



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Dezember 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/12/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fischer, W

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 20550 A (ALZA CORP) 12. Juni 1997 ---	
A	EP 0 671 176 A (TAKIRON CO ;ONO PHARMACEUTICAL CO (JP)) 13. September 1995 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/05224

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0180377	A	07-05-1986	US 4655767 A	07-04-1987
			AU 577416 B	22-09-1988
			AU 4913385 A	08-05-1986
			CA 1253074 A	25-04-1989
			JP 2053381 C	10-05-1996
			JP 7088297 B	27-09-1995
			JP 61158920 A	18-07-1986
			US RE35474 E	11-03-1987
US 3903880	A	09-09-1975	US 4016251 A	05-04-1977
			US 4069307 A	17-01-1978
			US 4188951 A	19-02-1980
US 4832953	A	23-05-1989	AU 600634 B	16-08-1990
			AU 2060788 A	16-02-1989
			CA 1331340 A	09-08-1994
			DE 3878781 A	08-04-1993
			DK 453488 A	14-02-1989
			EP 0304227 A	22-02-1989
			ES 2042754 T	16-12-1993
			GR 3008020 T	30-09-1993
			IE 61680 B	16-11-1994
			JP 1066113 A	13-03-1989
			JP 2610314 B	14-05-1997
			PT 88269 A,B	30-06-1989
US 3797494	A	19-03-1974	ZA 7104095 A	23-02-1972
			US 3731683 A	08-05-1973
			AT 334545 B	25-01-1976
			AT 626171 A	15-05-1976
			BE 769155 A	03-11-1971
			CA 930668 A	24-07-1973
			DK 131805 B	08-09-1975
			NL 7108408 A,B,	20-12-1972
			US 3854480 A	17-12-1974
			US 3896819 A	29-07-1975
			US 3598122 A,B	10-08-1971
			US 3734097 A	22-05-1973
			US 3993073 A	23-11-1976
			US 3967618 A	06-07-1976
			US 3948262 A	06-04-1972
			US 3598123 A	10-08-1971
DE 4438989	A	21-03-1996	AU 695698 B	20-08-1998
			AU 3523195 A	29-03-1996
			CA 2200189 A	21-03-1996
			CN 1158084 A	27-08-1997
			CZ 9700757 A	16-07-1997
			WO 9608251 A	21-03-1996
			EP 0781134 A	02-07-1997
			FI 971097 A	14-03-1997
			HU 77383 A	28-04-1998
			JP 10505825 T	09-06-1998
			NO 971203 A	14-03-1997
			NZ 292921 A	24-09-1998
			PL 319259 A	04-08-1997
			SK 33897 A	10-09-1997
			US 5714162 A	03-02-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/05224

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4438989 A		ZA 9507812 A	13-05-1996
WO 9720550 A	12-06-1997	AU 1120097 A	27-06-1997
		EP 0863751 A	16-09-1998
EP 0671176 A	13-09-1995	CA 2150370 A	06-04-1995
		CN 1115964 A	31-01-1996
		WO 9509008 A	06-04-1995
		JP 9188618 A	22-07-1997
		US 5723145 A	03-03-1998